

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 30 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860675

研究課題名(和文)アルツハイマー病に対する磁気刺激と認知機能訓練とのハイブリッド治療の開発

研究課題名(英文)Development of a hybrid treatment combining TMS with cognitive training

## 研究代表者

村上 丈伸 (Murakami, Takenobu)

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・助教

研究者番号：00403428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：経頭蓋磁気刺激法(TMS)と認知機能訓練とを組み合わせたアルツハイマー病の非薬物的治療法を確立することを目指して本研究を行った。健常成人を対象として、認知機能課題としてマガーク課題(「バ」の音声を「ガ」と発声している映像と一緒に視聴すると、別の「ダ」の音声と認識する)を行った。機能的MRIにより前頭葉の活動がマガーク効果を制御することがわかった。またTMSを口領域の運動野に行うと、マガーク効果が抑制された。以上の結果より、前頭葉のネットワークがマガーク効果の制御に関与することが示唆された。本研究結果をもとにして、TMSと認知機能訓練とを組み合わせた新たな非薬物的治療法の確立を進めていきたい。

研究成果の概要(英文)：We conducted the present study with the aim of developing a new non-medical therapy for Alzheimer's disease by combining TMS with cognitive battery. Normal healthy volunteers participated in the McGurk task study (McGurk effect is an auditory illusion caused by the interference from unmatched visual inputs; e.g. a combination of auditory /Ba/ and visual /Ga/ results in the perception of a third syllable of /Da/). Functional MRI study revealed that activation of frontal lobes controls the occurrence of McGurk effect. Application of TMS over the primary motor cortex mouth area reduced susceptibility of McGurk effect. Findings indicate that frontal lobe network plays roles in detecting and resolving multisensory incompatibility to reduce illusion. Based on the present results, we would like to proceed with the development of a new hybrid treatment combining TMS with cognitive training.

研究分野：神経内科

キーワード：経頭蓋磁気刺激法 機能的MRI マガーク効果 ブローカ野 アルツハイマー病

### 1. 研究開始当初の背景

我が国では少子高齢化に伴い、高齢者の認知症患者の増加が社会問題になりつつある。認知症の中でもアルツハイマー病は最も有病率が高く、その早期診断方法の確立や治療的、予防的介入に関して社会の関心が高まっている反面、十分な成果があげられていない。

経頭蓋磁気刺激法 (TMS) は非侵襲的にかつ無痛性に大脳皮質を刺激することによって、脳機能を評価することができる手法である。また刺激を受けた脳領域の活動性を変化させることができる。

近年、アルツハイマー病に対して TMS と認知機能訓練とを組み合わせた治療法が提案された (Bentwich et al., 2011; Rabey et al., 2013)。これは TMS がアルツハイマー病による認知機能障害に対する非薬物的治療となり得る、画期的な報告である。そこで、TMS と認知機能訓練とを組み合わせたアルツハイマー病の非薬物的治療法を確立することを目指して、本研究を行うことにした。

### 2. 研究の目的

TMS と認知機能訓練とを組み合わせた非薬物的治療法の確立を目指し、本研究では TMS が認知機能課題の成績に影響を与えるかどうかを検討した。認知機能課題として、マガーク課題を用いた。マガーク効果とは、聴覚認知が視覚性情報から干渉を受けることによる錯聴のことである。例えば、「バ」の音声を「ガ」と発声している映像と一緒に視聴すると、バでもガでもない「ダ」の音声と認識することである。既報ではアルツハイマー病では健常成人に比べてマガーク効果が起こりにくいと言われている (Delbeuck et al., 2007) が、その病態生理についてはわかっていない。まして健常成人においてもマガーク効果に対する脳内処理機構について、まだ十分に解明されておらず、不明な点が多い。そこで本研究は、マガーク効果に対する脳活動について、また TMS を行った場合のマガーク効果への影響について、アルツハイマー病で評価する前に、健常成人で検証した。

### 3. 研究の方法

27 人の右利き健常成人 (女性 11 人、年齢  $21.5 \pm 3.9$  歳、エジンバラ利き手テスト  $84.81 \pm 9.7$ ) を対象とした。

事象関連機能的 MRI (fMRI) 研究：マガーク課題として聴覚視覚刺激が一致しない課題 (音声バ/バ、映像ガ/カ: incongruent 課題) と、一致する課題 (音声も映像もバ/バ: congruent 課題) をそれぞれ 12 施行ずつ、合計 48 施行をランダムに提示した。被験者は課題施行毎にバ、ガ、ダ/バ、カ、タのどの音に聞こえたかボタンで答えた。MRI 装置はシーメンス社の 3 テスラ MRI (Biograph mMR) を用い、課題に対する脳活動を fMRI で記録した。

事象関連 TMS 研究：被験者は TMS を受けな

がら fMRI 研究で用いたものと同様の聴覚視覚課題を行った。TMS は Magstim200 に接続した 8 字コイル (いずれもマグスティム社) を用いた。左右半球の口領域に相当する運動野、左半球の足領域の運動野に対して、聴覚視覚刺激直前のタイミングで単発刺激を行った。事前に撮影した fMRI で被験者毎の口領域の運動野、足領域の運動野を同定し、fMRI ガイド下ナビゲーションを用いて運動野を正確に刺激した。TMS の刺激強度は口領域の運動野の運動閾値に設定した。TMS を行う条件と行わない条件とをランダムに行い、マガーク効果に対する影響について検討した。

また、incongruent 課題のみを用いて、左半球の口領域に相当する運動野にタイミングをずらして TMS を行い、マガーク効果への影響について検討した。タイミングは、聴覚視覚刺激の 400ms 前、200ms 前、100ms 前、直前 (0ms)、100ms 後、200ms 後、400ms 後の 7 条件とした。

### 4. 研究成果

fMRI 研究結果：incongruent 課題の場合、congruent 課題に比べてマガーク効果の出現を認め、反応時間の延長を認めた (図 1)。

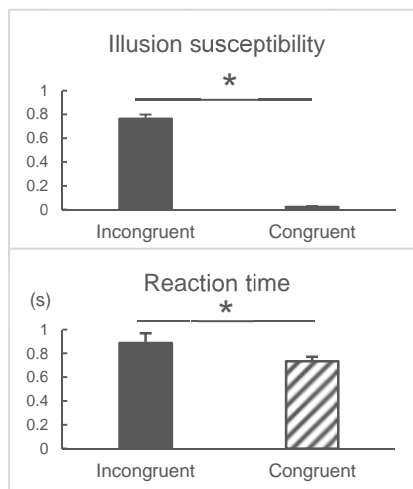
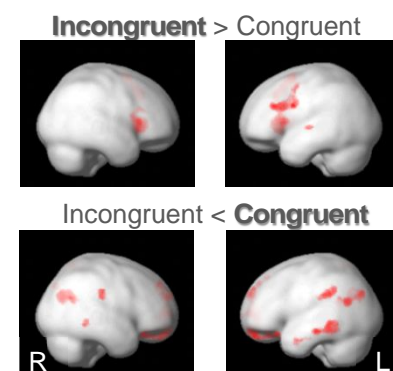
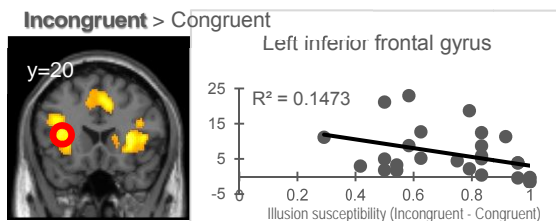


図 1. マガーク効果出現率と反応時間  
fMRI において、どちらの課題の場合でも両側の聴覚視覚領域と背側運動前野 (dPMC)、下前頭回 (IFG) の脳活動を認めた。Incongruent 課題の場合には congruent 課題と比べて dPMC, IFG がより活動し、congruent 課題の場合には incongruent 課題よりも側頭葉領域の活動が高まっていた (図 2)。



## 図 2. fMRI 結果

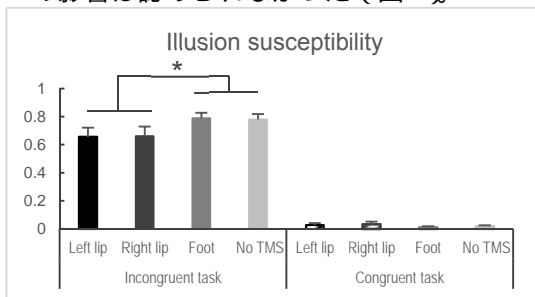
Pearson 分析において、左 IFG の脳活動とマガーク効果の出現率とに負の相関を認めた (図 3)。Psychophysiological interaction 解析にて、左 IFG と両側の口領域に相当する運動野との連関性は、incongruent 課題において有意に増大していた。



## 図 3. Pearson 相関分析

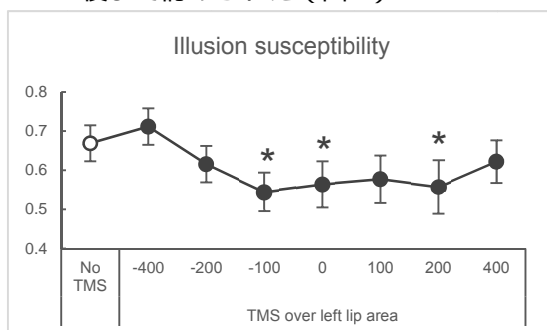
fMRI 研究結果より、聴覚入力と視覚入力とが一致しない情報を処理する際には、dPMC, IFG といった前頭葉領域が動員される。特に左 IFG は不一致な入力情報を同定し、正しく認識する前頭葉のネットワークの一領域を担うという仮説がある (Novick et al., 2005)。従って左 IFG-運動野のネットワークは、不一致の入力情報に対して錯聴を起こさないような制御システムの役割を果たしていると考えられた。

TMS 研究結果：incongruent 課題の場合に認められたマガーク効果の出現率は左右半球の口領域に相当する運動野への TMS により、有意に抑制されたが、左半球の足領域の運動野への TMS では変化が認められなかった。Congruent 課題では TMS によるマガーク効果への影響は認められなかった (図 4)。



## 図 4. TMS によるマガーク効果出現率の変化

TMS によるマガーク効果の抑制は、TMS が無い条件と比べて聴覚視覚刺激の 100ms 前から 200ms 後まで認められた (図 5)



## 図 5. TMS のタイミングによる影響

TMS 研究結果から、口領域の運動野への TMS によりマガーク効果を制御できることが示された。前述した fMRI 研究結果を踏まえると、左 IFG-運動野ネットワークによる錯聴に対する制御システムを TMS が促進させたために、マガーク効果が抑制されたと考えられた。またこの制御は足領域の運動野では認められなかったことから、運動野の中でも領域特異性があると考えられた。さらにマガーク効果の抑制が聴覚視覚刺激の 100ms 前の TMS によっても認められたことは、TMS が制御システムをあらかじめ活性化させて錯聴を抑制したものと考察した。

本研究結果から、運動野への TMS によりマガーク効果が抑制されることが示された。またその抑制は前頭葉の制御システムが寄与しているものと考えられた。本研究結果をもとにして、TMS と認知機能訓練とを組み合わせた新たな非薬物的治療法の確立を進めていきたい。

## <引用文献>

1. Bentwich J. et al., Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study. *J Neural Transm* 2011; 118: 463-471.
2. Rabey J.M. et al., Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is a safe and effective modality for the Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study. *J Neural Transm* 2013; 120: 813-819.
3. Delbeuck X. et al., Is Alzheimer's disease a disconnection syndrome? Evidence from a crossmodal audio-visual illusory experiment. *Neuropsychologia* 2007; 45: 3315-3323.
4. Novick J.M. et al., Cognitive control and parsing: Reexamining the role of Broca's area in sentence comprehension. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2005; 5: 263-281.

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

1. Nakamura K., Groiss S.J., Hamada M., Enomoto H., Kadowaki S., Abe M., Murakami T., Wiratman W., Chang F., Kobayashi S., Hanajima R., Terao Y., Ugawa Y. Variability in response to quadripulse stimulation of the motor cortex. *Brain Stimulation* 2016 in

- press.
2. 山田茜, 村上丈伸, 康英真, 飯國洋一郎, 森松暁史, 白田明子, 伊藤浩, 宇川義一, 山根清美. パーキンソン病における [123I]イオフルパン SPECT と MIBG 心筋シンチグラフィーとの併用に関する検討. 臨床神経. 2016 in press.
  3. Kadowaki S., Enomoto H., Murakami T., Nakatani-Enomoto S., Kobayashi S., Ugawa Y. Influence of phasic muscle contraction upon the quadripulse stimulation (QPS) aftereffects. *Clinical Neurophysiology* 2016; 127: 1568-1573. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.10.063
  4. Murakami T., Wada T., Sasaki I., Yoshida K., Segawa M., Kadowaki S., Yoshihara A., Kobayashi S., Hoshi A., Sugiura Y., Ugawa Y. Hemichorea-hemiballism in a patient with temporal-parietal lobe infarction appearing after reperfusion by rtPA. *Movement Disorders Clinical Practice* 2015 DOI: 10.1002/mdc3.12198
  5. Murakami T., Kell C., Restle J., Ugawa Y., Ziemann U. Left dorsal speech stream components and their contribution to phonological processing. *The Journal of Neuroscience* 2015; 35: 1411-1422. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0246-14.2015
  6. Murakami T., Yoshida K., Namatame S., Iikuni Y., Morimatsu A., Yamada A., Sugiura U., Takahashi K., Shirata A., Yamane K. *Listeria monocytogenes* meningoencephalitis in cerebrum. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2015; 3: 85-86. DOI: 10.1111/ncn3.142
  7. Cash R., Murakami T., Chen R., Thickbroom G., Ziemann U. Augmenting plasticity-induction in human motor cortex by disinhibition stimulation (DIS). *Cerebral Cortex* 2014. DOI: 10.1093/cercor/bhu176.
  8. Murakami T., Morimoto J., Hoshi A., Nakatani-Enomoto S., Ichikawa M., Tasaki K., Ogura R., Toyoshima Y., Kakita A., Saito K., Takahashi H., Ugawa Y. Cerebral amyloid angiopathy-related leukoencephalopathy: successful steroid treatment for neurological deficits and subcortical white matter lesions partly involving the cortical gray matter. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2014; 2: 119-121. DOI: 10.1111/ncn3.101
  1. 村上丈伸. fMRI ガイド下 TMS 法を用いた聴覚性言語処理に関する検討. 第 28 回臨床 MR 脳機能研究会. 2016/3/19. 東京
  2. Yamada A., Murakami T., Iikuni Y., Morimatsu A., Shirata A., Ito H., Ugawa Y., Yamane K. 123-I-Ioflupane SPECT in combination with MIBG myocardial scintigraphy in Parkinson's disease: A case series study. 5th Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress 2016/3/11. Philippines (Manila)
  3. 村上丈伸. 経頭蓋磁気刺激法の基礎と言語研究への応用. 国立障害者リハビリテーションセンター高次脳機能障害研究室研究会 2015/11/27. 所沢
  4. 村上丈伸. TMS を用いた聴覚性言語処理に関する検討 -off-line virtual lesion 法-. 第 45 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2015/11/7. 大阪
  5. Murakami T., Kell C., Restle J., Ugawa Y., Ziemann U. Auditory-motor mapping and phonological processing in the left dorsal speech stream. *Neuroscience* 2015/10/18. USA (Chicago)
  6. 村上丈伸. 血栓溶解療法後に不随意運動を呈した 72 歳女性. 第 9 回パーキンソン病運動障害疾患コンgres 2015/10/16. 東京
  7. Murakami T., Yoshihara A., Kubo H., Ito H., Ugawa Y. Elucidation of the mechanisms of impairment of cortical plasticity in dementia patients and application to the new strategy for early diagnosis. 脳タンパク質老化と認知症制御 第一回国際シンポジウム 2015/10/10. 名古屋
  8. Murakami T., Alteration of corticobulbar excitability during speech perception. *International TMS Symposium* 2015/6/7. 福島
  9. 深津真彦, 村上丈伸, 門脇傑, 佐々木格, 瀬川茉莉, 添田智子, 星明彦, 大河原浩, 小川一英, 宇川義一. 急性骨髄性白血病に対する非血縁者間骨髄移植後に発症した全身型重症筋無力症の一例. 第 112 回日本内科学会総会・講演会. 2015/4/12. 京都
  10. Murakami T., Kell C., Restle J., Ugawa Y., Ziemann U. Left dorsal speech stream components and their contribution to phonological processing. 1<sup>st</sup> International Brain Stimulation Conference 2015/3/3. Singapore
  11. Enomoto H., Kadowaki S., Abe M., Nakamura K., Kobayashi S., Murakami T., Hanajima R., Terao Y., Hamada M., Ugawa Y. The inter-individual variability of

quadripulse stimulation (QPS). 1<sup>st</sup> International Brain Stimulation Conference 2015/3/3. Singapore

12. Murakami T., Wada T., Sasaki I., Yoshida K., Segawa M., Kadowaki S., Yoshihara A., Kobayashi S., Hoshi A., Ugawa Y. Hemichorea and hemiballism in a patient with temporal-parietal lobe infarction after treatment with recombinant tissue plasminogen activator. 4<sup>th</sup> Asian and Oceanian Parkinson's Disease and Movement Disorders Congress 2014/11/29. Thailand (Pattaya)
13. 村上丈伸, 村田強志, 森冬人, 門脇傑, 星明彦, 榎本博之, 高橋幸利, 宇川義一. 特異な橋病変を呈した抗 NMDA 受容体脳炎の一例. 第 44 回日本臨床神経生理学学会学術大会 2014/11/20. 福岡
14. 山田茜, 村上丈伸, 杉山麗, 飯國洋一郎, 森松暁史, 白田明子, 山根清美. DAT スキャンと MIBG 心筋シンチを行ったパーキンソン病とその関連疾患の検討. 第 8 回パーキンソン病運動障害疾患コンgres 2014/10/3. 京都
15. 吉田健二, 佐々木格, 瀬川茉莉, 村上丈伸, 吉原章王, 星明彦, 杉浦嘉泰, 宇川義一, 守谷新, 中村耕一郎, 中道一生, 西條政幸. Mirtazapine と mefloquine 治療が有効であった全身型サルコイドーシスに発症した進行性多巣性白質脳症の一例. 第 19 回日本神経感染症学会学術総会. 2014/9/5 金沢
16. 佐々木格, 村上丈伸, 吉田健二, 瀬川茉莉, 杉浦嘉泰, 宇川義一. 早期に社会復帰を果たした抗 NMDA 受容体抗体陽性辺縁系脳炎の男性二例. 第 26 回日本神経免疫学会学術集会. 2014/9/5 金沢

〔図書〕(計 4 件)

1. 村上丈伸, 宇川義一. 抗グルタミン酸受容体抗体陽性脳炎. 中外出版社 臨床神経科学. 2015:33;32-36.
2. 村上丈伸, 山根清美. 遷延性前兆で脳梗塞を伴わないもの. 日本臨床 神経症候群 -その他の神経疾患を含めて-第 2 版. 2015:671-675.
3. 村上丈伸, 宇川義一. Focus - パーキンソン病 基礎・臨床論文を読み解く. メディカルビュー社 Frontiers in Parkinson Disease
4. 伊藤浩, 村上丈伸, 石井士朗. 神経内科領域における PET/CT, SPECT/CT の有用性 - パーキンソン病におけるドーパミントランスポーターイメージング. Innervision 2015:30;19-21.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

福島県立医科大学 医学部 神経内科学講座  
HP: <http://neurology-fukushima.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上 丈伸 (Murakami, Takenobu)  
福島県立医科大学医学部・神経内科・助教  
研究者番号: 00103428

(2) 研究分担者

( )  
研究者番号:

(3) 連携研究者

( )  
研究者番号: